

10150582626

Rec'd PCT/PTO 29 SEP 2004

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2004年8月12日 (12.08.2004)

PCT

(10)国際公開番号
WO 2004/067500 A1(51)国際特許分類⁷:

C07C 275/70, 273/18

(21)国際出願番号:

PCT/JP2004/000484

(22)国際出願日:

2004年1月21日 (21.01.2004)

(25)国際出願の言語:

日本語

(26)国際公開の言語:

日本語

(30)優先権データ:

特願2003-019621 2003年1月29日 (29.01.2003) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 日本カーバイド工業株式会社 (NIPPON CARBIDE KOGYO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1088466 東京都港区港南2丁目11番19号 Tokyo (JP).

(72)発明者; および

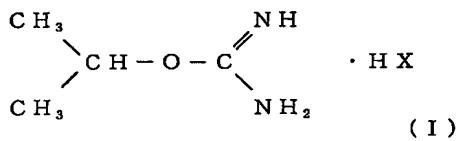
(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 福西陽一 (FUKUNISHI, Youichi) [JP/JP]; 〒9370063 富山県魚津市青島571-1-201 Toyama (JP). 柿沼眞一 (KAKINUMA, Shinichi) [JP/JP]; 〒9370801 富山県魚津市新金屋1-9-11 Toyama (JP). 石井謙一 (ISHII, Kenichi) [JP/JP]; 〒9370063 富山県魚津市青島571-1-302 Toyama (JP). 室谷昌宏 (MUROTANI, Masahiro) [JP/JP]; 〒9300901 富山県富山市手屋82-3 Toyama (JP).

(74)代理人: 青木篤, 外(AOKI, Atsushi et al.); 〒1058423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル青和特許法律事務所 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: NOVEL O-ISOPROPYLISOUREA SALTS AND PROCESS FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54)発明の名称: 新規なO-イソプロピルイソ尿素塩及びその製造方法

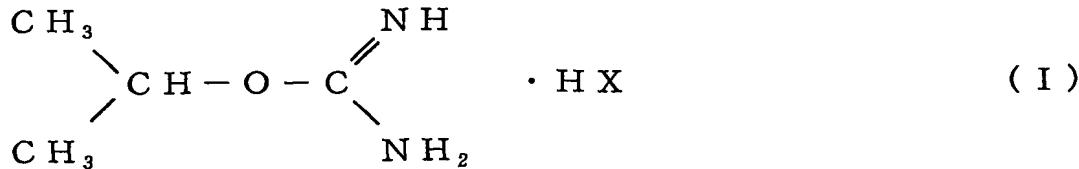


(57) Abstract: O-Isopropylisourea hydrogen sulfate and O-isopropylisourea sulfate which are represented by the general formula (I); and a process for the production thereof: (I) [wherein X is HSO_4 or $1/2\text{SO}_4$]. O-Isopropylisourea hydrogen sulfate can be produced by reacting cyanamide with isopropyl alcohol in the presence of sulfuric acid, and O-isopropylisourea hydrogen sulfate can be converted into O-isopropylisourea sulfate by neutralization with an alkali metal hydroxide.

O-isopropylisourea sulfate by neutralization with an alkali metal hydroxide.

(57)要約:

式(I):

(式中、Xは HSO_4 又は $1/2\text{SO}_4$ を示す)

で表されるO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩又は硫酸塩及びその製造方法で、これらは硫酸の存在下にシアナミドとイソプロピルアルコールを反応させることによりO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩を得、これをアルカリ金属水酸化物で中和することによりO-イソプロピルイソ尿素硫酸塩を得ることができる。

WO 2004/067500 A1



- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,

SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

明細書

新規なO-イソプロピルイソ尿素塩及びその製造方法

技術分野

本発明は、医薬、農薬及び工業的薬品の重要な中間体として有用な新規化合物であるO-イソプロピルイソ尿素の硫酸水素塩又は硫酸塩及びそれらの製造方法に関する。

背景技術

従来、O-イソプロピルイソ尿素塩酸塩は公知であり、例えば、特開平9-12530号公報にはその物性値が掲載されている。また、O-メチルイソ尿素硫酸塩及び硫酸水素塩に関しても、例えば、米国特許第3931316号及び特公昭52-24007号公報にその物性値が掲載されている。

しかしながら、本発明の

- 1) O-イソプロピルイソ尿素硫酸塩
- 2) O-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩

は、上記の文献及びケミカルアブストラクト(Chemical Abstract)に記載されておらず、また、本発明者等の知るかぎりでは、その他の文献にも記載が見当たらないので、これらの化合物は新規な化合物であると考えられる。

また、O-アルキルイソ尿素塩の製造に関しても多くの製造方法が提案されている。例えばメタノール、シアナミド及び各種の酸よりO-メチルイソ尿素の塩酸塩、硫酸水素塩、硫酸塩、酢酸塩、有機スルホン酸塩等の塩が得られている。

同様に、O-エチルイソ尿素に関しても塩酸塩、硫酸水素塩、有

機スルホン酸塩が得られている。

しかし、O-イソプロピルイソ尿素に関しては塩酸塩及び有機スルホン酸塩のみが報告されているだけであり、その方法は工業的製法として満足できるものではない。

米国特許第3931316号、英国特許第1194313号には、シアナミドのイソプロピルアルコール溶液に濃塩酸を添加して反応させると、O-イソプロピルイソ尿素塩酸塩が得られるとある。しかし、その収率は38%と極めて低く工業的製法としては適さないものである。

また、特開平9-12530号公報にはクロロホルムアミニウムクロリドを用いたO-イソプロピルイソ尿素の塩酸塩の製造方法が記載されている。これによると、クロロホルムアミニウムクロリド、シアナミド及びイソプロピルアルコールからなる反応で高純度の結晶性O-イソプロピルイソ尿素塩酸塩が収率82%で得られている。

しかし、クロロホルムアミニウムクロリドは非常に高価であり、これをシアナミドから調製する場合も収率が低いために、工業的製法には適さない。

また、特開平10-29983号公報には、シアナミドをイソプロピルアルコールと塩化水素の存在下に反応させてO-イソプロピルイソ尿素塩酸塩を得ると記載されている。

しかし、塩化水素の使用には特別の設備が必要であり、さらに副生成物としてイソプロピルクロリドが生成すると考えられる。この物性は突然変異誘発特性を有する上、揮発性が高い。従って、この製造方法は環境に悪影響を与えるおそれがあるため、工業的には適さない。

また、特開昭62-22751号公報によると、イソプロピルア

ルコール、シアナミド及びドデシルベンゼンスルホン酸からO-イソプロピルイソ尿素ドデシルベンゼンスルホン酸塩が97.6%で生成すると記載されている。

しかし、ドデシルベンゼンスルホン酸もまた非常に高価であることから、工業的製法には適さない。

発明の開示

本発明者等は、前記新規化合物のO-イソプロピルイソ尿素の硫酸水素塩又は硫酸塩を得ることを目的として、前記従来技術の問題点を解決するため、環境に優しい方法で廉価な原料からの製造を検討した。

前記の課題は、本発明により、硫酸の存在下にシアナミドとイソプロピルアルコールとを反応させることにより、高収率でO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩を得ることにより解決された。硫酸塩はこの硫酸水素塩をアルカリ金属水酸化物で中和することによって得ることができる。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施の形態について詳しく説明する。

本発明のO-イソプロピルイソ尿素の硫酸水素塩の主原料であるシアナミドは、収率の点から水分はできるだけ少ない方が好ましい。具体的には水分含量が2重量%以下であるのが好ましい。これは水分が多くなると副反応の尿素化が起こりやすくなるためである。従って、シアナミドは結晶シアナミドを使用するのが好ましい。

硫酸としては、シアナミドと同じ理由により濃度95%以上の濃硫酸を使用するのが好ましい。硫酸の使用量はシアナミド1モルに対し、好ましくは0.9~1.2モル、更に好ましくは1.0モル

である。

イソプロピルアルコールの使用量は、尿素生成反応抑制の観点から、シアナミド 1 モルに対して、好ましくは 2 ~ 10 モル、更に好ましくは 3 ~ 8 モルである。

反応温度は、好ましくは 30 °C 以下、更に好ましくは 5 ~ 20 °C であり、反応時間は 2 ~ 24 時間程度である。

この反応生成物は、O-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩のイソプロピルアルコール溶液の形態を有している。O-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩は、単離せずに溶液状態でグアニジノ化やピラゾール化などの反応に用いることもできるが、下記のように硫酸塩の形態で単離することも可能である。

前記 O-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩にアルカリ性化合物を添加後、生成した該アルカリ性化合物硫酸塩の結晶をろ過などの方
法によって除去すると、O-イソプロピルイソ尿素硫酸塩の溶液が得られる。これを減圧下で濃縮し、アセトンなどの貧溶媒添加により析出した結晶をろ過などによって分離した後、乾燥すると O-イソプロピルイソ尿素硫酸塩を得ることができる。

前記アルカリ性化合物としては、例えばアルカリ金属の水酸化物又はアルカリ土類金属の水酸化物等を挙げることができる。これらのアルカリ性化合物のうち、反応性の良さ及び生成する結晶分離操作性の良さ等の観点から、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムの使用が特に好ましい。また、アルカリ性化合物の形態としては、反応性の良さ及び O-イソプロピルイソ尿素硫酸塩の品質等の観点から、例えば約 40 % 水溶液の使用が好ましい。

アルカリ性化合物の使用量は、前記 O-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩の収率等により異なり、実際には反応液を電位差滴定で分析し、第一変曲点と当量のアルカリ性化合物を使用するのが好まし

い。

本発明による方法では、電位差滴定による分析でアルカリ性化合物の使用量を決めることにより、少なくとも純度97%以上のO-イソプロピルイソ尿素硫酸塩を得ることができる。

更に、生成したO-イソプロピルイソ尿素硫酸塩と硫酸とを等モル反応させるとO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩が生成する。生成したO-イソプロピルイソ尿素は濃縮乾固又は貧溶媒中に分散させることで単離することができる。

実施例

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明をこれらの実施例に限定するものではないことはいうまでもない。

実施例1

攪拌装置、温度計及び原料投入装置を付けた300mlの4つ口フラスコに、イソプロピルアルコール120.40g(2.0モル)及び結晶シアナミド21.24g(純度99%、0.5モル)を仕込んで攪拌、溶解した。溶解後、濃硫酸50.56g(濃度97%、0.5モル)を反応液の温度が25°Cを越えないように約1.5時間かけて滴下した。

滴下終了後、25°C以下でさらに20時間熟成したところ、O-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩のイソプロピルアルコール溶液が得られた。電位差滴定で分析した生成率は、89.2%(シアナミド基準)であった。

実施例2

上記、実施例1の反応液を攪拌及び冷却しながら、40%水酸化ナトリウム水溶液46.40g(0.46モル)を滴下した。生成した白色結晶を吸引ろ過により除去した後、イソプロピルアルコール34.4gで結晶を洗浄した。ろ液と洗浄をあわせて60°C以下

で減圧濃縮したところ、高粘度の液体 83.35 g が得られ、これにアセトン 246.3 g を添加すると、O-イソプロピルイソ尿素硫酸塩の白色結晶が生成した。

吸引ろ過により結晶を分離し、アセトン 64.8 g で結晶を洗浄した後、室温で減圧乾燥すると 45.30 g の O-イソプロピルイソ尿素硫酸塩が得られた。

電位差滴定で分析した純度は 97.2 % であり、収率は 58.3 % (シアナミド基準) であった。

実施例 3

攪拌装置、温度計及び原料投入装置を付けた 500 ml の 4 つ口フラスコに、蒸留水 64.29 g 及び濃硫酸 64.29 g (濃度 98.1 %、0.64 モル) を冷却しながら仕込み、上記 O-イソプロピルイソ尿素硫酸塩 200 g (純度 97.2 %、0.64 モル) を攪拌しながら添加した。反応液を減圧濃縮して濃縮液をヘキサンに分散させ、析出した結晶を吸引ろ過で分離した。室温で減圧乾燥すると 244.49 g の O-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩が得られた。電位差滴定で分析した純度は 96.6 % であり、O-イソプロピルイソ尿素硫酸塩基準の収率は 91.7 % であった。

以下に各物質の分析結果を記載する。

1) O-イソプロピルイソ尿素硫酸塩

¹H-NMR(CDC13, TMS, 200MHz)

δ (ppm); 1.38(d, J=6.03 Hz, 6H, CH₃-CH(CH₃)-O-)、4.93(m, 1H, CH₃-CH(CH₃)-O-)、4.93(s, 4H, -C-NH₂(=NH₂))

¹³C-NMR(CDC13, TMS, 50MHz)

δ (ppm); 22.7(CH₃-CH(CH₃)-O-)、77.5(CH₃-CH(CH₃)-O-)、163.8(-O-C-NH₂(=NH₂))

IR分析

<u>特性吸収帯 / c m⁻¹</u>	<u>帰属</u>	<u>強度^{*1}</u>
3293	N-H(対称伸縮)	vs
1682	N-H(変角)	vs
1543	C=N(伸縮)	m
1465	C-H(変角)	w
1389	C-H(変角、ゼミナル)	w
1188	S=O(逆対称伸縮)	w
1143	C-O-C(逆対称伸縮)	s
	指紋領域	w

* 1 vs : 非常に強い

s : 強い

m : 中程度

w : 弱い

融点 152.6°C

2) O-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩

¹H-NMR(CDC13, TMS, 200MHz)

δ (ppm); 1.41(d, J=6.03 Hz, 6H, CH₃-CH(CH₃)-O-)、4.95(m, 1H, CH₃-CH(CH₃)-O-)、4.98(s, 4H, -C-NH₂(=NH₂))

¹³C-NMR(CDC13, TMS, 50MHz)

δ (ppm); 22.7(CH₃-CH(CH₃)-O-)、78.2(CH₃-CH(CH₃)-O-)、163.8(-O-C-NH₂(=NH₂))

IR分析

<u>特性吸収帯 / c m⁻¹</u>	<u>帰属</u>	<u>強度^{*1}</u>
3117	N-H(対称伸縮)	vs
1678	N-H(変角)	vs
1557	C=N(伸縮)	m
1465	C-H(変角)	w

1385	C-H(変角、ゼミナル)	w
1188	S=O(逆対称伸縮)	w
	指紋領域	w

* 1 : 上述通り

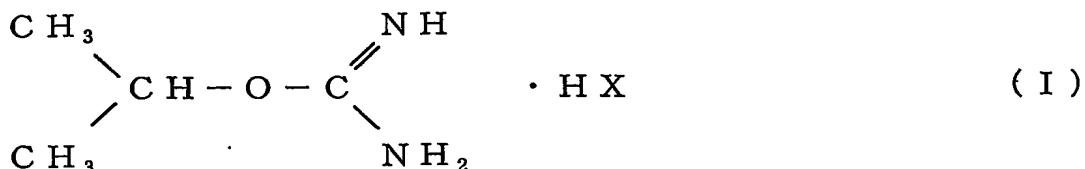
融点 87.3°C

産業上の利用可能性

医薬、農薬及び工業的薬品の重要な中間体として有用な新規化合物であるO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩又は硫酸塩を、公害の発生がない工業的製法で収率よく得ることができる。

請求の範囲

1. 式 (I) :

(式中、XはH S O₄又は1/2 S O₄を示す)

で表されるO-イソプロピルイソ尿素の硫酸水素塩又は硫酸塩。

2. 硫酸の存在下にシアナミドとイソプロピルアルコールとを反応させることを含んでなるO-イソプロピルイソ尿素の硫酸水素塩の製造方法。

3. 請求項2の方法で得られたO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩をアルカリ金属水酸化物で中和するO-イソプロピルイソ尿素硫酸塩の製造方法。

4. シアナミドに対する硫酸のモル比がシアナミド1モルに対し、0.9～1.2モルである請求項2又は3に記載のO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩の製造方法。

5. 前記硫酸が濃硫酸である請求項2又は3に記載のO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩の製造方法。

6. 前記濃硫酸の濃度が95重量%以上である請求項2又は3に記載のO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩の製造方法。

7. シアナミドとイソプロピルアルコールのモル比が1:2～1.0である請求項2又は3に記載のO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩の製造方法。

8. 反応温度が0°C～30°Cである請求項2又は3に記載のO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000484

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.C1' C07C275/70, 273/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.C1' C07C275/70, 273/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1294442 A (GLAXO LABORATORIES LTD.), 25 October, 1972 (25.10.72), & JP 52-24007 B1	1-8
X	DE 2358904 A1 (Suddeutsche Kalkstickstoff-Werke AG.), 05 June, 1975 (05.06.75), (Family: none)	1-8

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 April, 2004 (13.04.04)Date of mailing of the international search report
27 April, 2004 (27.04.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C17 C07C275/70, 273/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C17 C07C275/00, 273/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY(STN), CA(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	GB 1294442 A(GLAXO LABORATORIES LIMITED) 1972. 10. 25 & JP 52-24007 B1	1-8
X	DE 2358904 A1(Suddeutsche Kalkstickstoff-Werke AG) 1975. 06. 05 (ファミリーなし)	1-8

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 04. 2004

国際調査報告の発送日

27. 4. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

前田 審彦

4H 8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443